



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
“MEDICINA DE URGENCIAS”

**“ELEVACIÓN DEL DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO DE LETALIDAD EN  
PACIENTES CON COVID 19 DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA,  
DEL PERIODO DE 1 OCTUBRE DEL 2020 AL 31 ABRIL DEL 2021”**

“TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO”

PRESENTADO POR

**DRA. VANESSA RODRÍGUEZ REYES**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTOR DE TESIS

DRA. PILAR RANGEL MEJÍA

DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ PÉREZ

**Ciudad Universitaria, CD, MX. Febrero 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**"ELEVACIÓN DEL DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO DE LETALIDAD EN  
PACIENTES CON COVID 19 DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA,  
DEL PERIODO DE 1 OCTUBRE DEL 2020 AL 31 DE ABRIL DEL 2021"**

Autor: Dra. Vanessa Rodríguez Reyes

Vo. Bo.

**Dra. Adriana Clemente Herrera**

Profesor Titular del Curso de Especialización en

Medicina de urgencias

Hospital General Dr. Enrique Cabrera,

Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Vo. Bo.

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**



Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Dr. Francisco Hernández Pérez**

**Asesor Clínico**

Centro médico Nacional Siglo XXI del  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Dra. Pilar Rangel Mejía**

**Director de Tesis**

Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

**ÍNDICE****PÁGINA**

<b>RESUMEN</b>	1
<b>I. Introducción</b>	2
<b>II. Marco teórico y antecedentes</b>	3
Marco teórico	3
Antecedentes	3
<b>III. Planteamiento del problema con pregunta de investigación</b>	9
<b>IV. Justificación</b>	10
<b>V. Hipótesis</b>	11
<b>VI. Objetivo general</b>	11
<b>VII. Objetivos Específicos</b>	11
<b>VIII. Metodología</b>	12
8.1 Tipo de estudio	12
8.2 Población de estudio	12
8.3 Muestra	12
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	13
8.5 Variables	14
8.6 Mediciones e instrumentos de medición	18
8.7 Análisis estadístico de los datos	18
<b>IX. Implicaciones éticas</b>	20
<b>X. Resultados</b>	
<b>XI. Análisis de resultados</b>	23
<b>XII. Discusión</b>	24
<b>XII. Conclusiones</b>	25
<b>XIII. Bibliografía</b>	26
<b>Índice de tablas</b>	
Tabla 1.-Características Demográficas de pacientes	28
Tabla 2. Frecuencia de tasa de letalidad en pacientes intubados	28
Tabla 3. Características demográficas de los pacientes fallecidos se observó que aquellos pacientes con edad mayor de 55 años	28
Tabla 4. Frecuencia de letalidad con riesgo e índice de confianza	29
<b>Índice de figuras</b>	
Grafica 1. Frecuencia de sexo de la población	30
Grafico 2. Frecuencia de edad de la población	30
<b>Anexos</b>	
<b>Anexo 1.-Flujograma</b>	31
<b>Anexo 2. Consentimiento informado</b>	32

## **Resumen**

**Introducción:** Desde el inicio de la pandemia, el Covid-19 se asoció a una alta letalidad; 15% tuvieron una enfermedad grave, 5% enfermedad crítica. La mortalidad general inicial, estaba entre 0.25% y 3.0%; las tasas de letalidad fueron mayores para poblaciones vulnerables, como mayores de 80 años y aquellos con enfermedades crónico-degenerativas.

**Objetivos:** Determinar si los niveles de dímero D en los pacientes con COVID-19 es un factor de riesgo de letalidad en la población del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

**Hipótesis:** Los niveles elevados de dímero D es un factor de riesgo (mayor a un OR de 2 o más) de letalidad en pacientes con COVID-19.

**Materiales y métodos:** estudio transversal, retrospectivo y observacional. Se incluyeron a pacientes hospitalizados mayores de 18 años, pacientes que tengan PCR-RT positiva para Sars-Cov2, pacientes con expediente clínico completo. Criterios de exclusión: expedientes clínicos incompletos, pacientes con enfermedades terminales (pacientes con Cáncer) pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes que se trasladaron a otra unidad hospitalaria.

**Resultados:** Se estudiaron a 518 pacientes del Hospital General Dr. Enrique Cabrera, de los cuales los 318 cumplieron con el expediente completo excluyéndose un total de 200 pacientes los cuales no cumplieron con los requisitos establecidos para el análisis estadístico. Se determinó la tasa de letalidad, así como los factores de riesgo asociados. Al evaluar los factores de riesgo se encontró que un dímero D mayor de 1000mg/dl tuvo un riesgo de 2.4359 veces, en comparación de aquellos que tuvieron un dímero D menor de 1000mg/dl, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0.000$ ).

**Conclusiones:** En el presente estudio, se encontró que el dímero D fue un factor de riesgo de letalidad en aquellos pacientes que el dímero D fue mayor de 1000mg/dl siendo estadísticamente significativo, se documentó que es factor de riesgo de letalidad para aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo el principal que fueran positivos para SARS Cov-2.

## **Introducción**

Un nuevo coronavirus conocido como “severe acute respiratory síndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2), causante del cuadro clínico COVID-19 ha sido el responsable de la declaración de emergencia el pasado 30 de enero de 2020.<sup>1</sup>

La infección por el SARS-CoV-2 cursa, en la mayoría de los casos, con cuadros leves. Sin embargo, hasta el 13% de los casos desarrollan cuadros severos, con distres respiratorio agudo asociado a una liberación masiva de mediadores proinflamatorios. La identificación de los pacientes a riesgo de desarrollar cuadros graves permitiría optimizar los algoritmos terapéuticos.<sup>1</sup>

La mayoría de los pacientes cursa con una enfermedad leve (81 %), pero el 14 % desarrolla la enfermedad moderada, el 5 %, la enfermedad grave y el 2,3 % muere (2). Entre los factores pronósticos descritos para el desarrollo de la enfermedad crítica y mortalidad, los más importantes son la edad, ya que se ha reportado una mortalidad del 8 % en pacientes de 70 años y del 14,8 % en pacientes de más de 80 años (12), y la presencia de ciertas comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, asma, obesidad y antecedentes de tabaquismo activo (10,13,14). Asimismo, los resultados de los exámenes de laboratorio relacionados con las peores consecuencias son la elevación del dímero D.<sup>1</sup>

## **Marco teórico y antecedentes**

Los coronavirus han existido desde la prehistoria siendo uno de los principales causantes del resfriado común. Hasta el 2019 se conocían 6 tipos de coronavirus, estos son virus pertenecientes a la subfamilia Coronavirinae de la familia coronaviridae, del orden Nidovirales, con estructura monocatenaria en su ARN. En humanos cuatro de estos (229E, OC43, NL63, HKU1) son causantes de infección en vías respiratorias superiores, sin embargo, a finales del mes de diciembre de 2019, específicamente el día 31, en donde el centro Control de Enfermedades de China reportó 27 casos de pacientes con neumonía de etiología incierta y que tenían como antecedente en común un mercado de mariscos de Wuhan que carecía de medidas sanitarias, alertando una posible zoonosis. El 7 de enero se identificó su agente causal, el cual fue un coronavirus y se le llamó con el nombre de nuevo coronavirus (2019-nCoV).<sup>1</sup>

El virus SARS Cov-2 pertenece a la familia de los coronaviridae. Son virus RNA, de cadena única, muy compleja y pesada tienen un tamaño que oscila entre 27 y 32 kb, son de polaridad positiva y recubierta por una cápside mayormente lipídica, con proyecciones de superficie, que le confieren un aspecto de corona. Su gran tamaño permite una alta capacidad de mutaciones, en su superficie destacan 4 proteínas principales en coronavirus: S (espiga), E (envoltura), Proteínas M (membrana) y N (nucleocápside), de las cuales, la proteína S le confiere una gran capacidad de patogenicidad.<sup>2,3</sup>

A casi un año de la identificación de los primeros casos de infección por el nuevo virus SARS-CoV-2, los países alrededor del mundo hacen esfuerzos por estimar la carga de esta enfermedad en la población. Debido a que los sistemas de información no estaban preparados para monitorear en tiempo real los vertiginosos cambios en la mortalidad causados por la pandemia, se han implementado diferentes estrategias para estimar su impacto en la salud. En este sentido, una de las líneas de trabajo para tales efectos es la estimación del exceso de defunciones por todas las causas. El primer caso confirmado de SARS-CoV-2 en México se reportó el 28 de febrero y el primer fallecimiento el 18 de marzo de 2020.<sup>4</sup>



De acuerdo a la publicación del INEGI: “Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020” las defunciones por COVID-19, en el periodo de enero a agosto de 2020, ocupan la segunda causa de muerte a nivel global con 108 658 casos, por debajo de las enfermedades del corazón que ocupan el primer lugar con 141 873 y por encima de la Diabetes Mellitus que ocupa el tercer lugar con 99 733. <sup>5</sup>

En México para el 4 de abril oficialmente había 6297 casos confirmados y 486 defunciones. En ese momento, con 64% de pacientes ambulatorios, 11.0% de pacientes hospitalizados estables, 20.4% de pacientes graves y 4.6% intubados. Sin tener números exactos, se estima que aproximadamente 30% de los pacientes hospitalizados requieren terapia intensiva.

La presencia de coagulopatía en pacientes con infección por COVID-19 se asocia con un mayor riesgo de muerte. Además, la relevancia de dichas anomalías de la coagulación se está volviendo cada vez más clara, a medida que una proporción sustancial de pacientes con manifestaciones clínicas graves desarrollan complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales, muchas veces no diagnosticadas sino hasta hallazgos post mortem. <sup>6</sup>

#### **Definiciones:**

**A. Casos confirmados.** Un caso confirmado es una persona con confirmación de laboratorio de infección con el virus SARS-COV2, independientemente de los signos y síntomas clínicos.

**B. Casos sospechosos.** a) Un paciente con enfermedad respiratoria aguda (es decir, fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos o dificultad para respirar), sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica, como una historia de viaje o residencia en un país, área o territorio que ha informado la transmisión local de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas. <sup>7</sup>

De acuerdo a la publicación del INEGI: “Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020” las defunciones por COVID-19, en el periodo de enero a agosto de 2020, ocupan la segunda causa de muerte a nivel global con 108 658 casos, por debajo de las enfermedades del corazón que ocupan el primer lugar con 141 873 y por encima de la Diabetes Mellitus que ocupa el tercer lugar con 99 733. <sup>5</sup>

En México para el 4 de abril oficialmente había 6297 casos confirmados y 486 defunciones. En ese momento, con 64% de pacientes ambulatorios, 11.0% de pacientes hospitalizados estables, 20.4% de pacientes graves y 4.6% intubados. Sin tener números exactos, se estima que aproximadamente 30% de los pacientes hospitalizados requieren terapia intensiva.

La presencia de coagulopatía en pacientes con infección por COVID-19 se asocia con un mayor riesgo de muerte. Además, la relevancia de dichas anomalías de la coagulación se está volviendo cada vez más clara, a medida que una proporción sustancial de pacientes con manifestaciones clínicas graves desarrollan complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales, muchas veces no diagnosticadas sino hasta hallazgos post mortem. <sup>6</sup>

#### **Definiciones:**

**A. Casos confirmados.** Un caso confirmado es una persona con confirmación de laboratorio de infección con el virus SARS-COV2, independientemente de los signos y síntomas clínicos.

**B. Casos sospechosos.** a) Un paciente con enfermedad respiratoria aguda (es decir, fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos o dificultad para respirar), sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica, como una historia de viaje o residencia en un país, área o territorio que ha informado la transmisión local de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas. <sup>7</sup>

- **Fisiopatología**

Los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización frecuentemente muestran un perfil de laboratorio compatible con hipercoagulabilidad y una alta prevalencia de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos. La prevalencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) reportada en pacientes críticos con COVID-19 alcanza un 20-30% y estos eventos se pueden producir a pesar de anticoagulación, profiláctica o terapéutica. Desde el punto de vista fisiopatológico existen 4 fenómenos que son cruciales en la aceleración de la formación de trombos, todos ellos íntimamente relacionados al aumento de citoquinas pro-inflamatorias:

1. Activación de la coagulación.
2. Supresión de la fibrinólisis.
3. Activación plaquetaria con unión al endotelio
4. Daño endotelial directa. Estos hallazgos son característicos de pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).<sup>8</sup>

El patrón de coagulopatía más común se caracteriza por elevación en los niveles de fibrinógeno y Dímero D. A diferencia del patrón que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica producida en la sepsis, la trombocitopenia asociada a la COVID-19 es leve y hay un consumo escaso de los factores de coagulación.

Se postula que el Dímero D aumenta por la fibrinólisis sistémica de los coágulos formados en la microvasculatura pulmonar y los eventuales trombos venosos (fuente intravascular) y además también se generarían a partir de la digestión de la fibrina que se deposita en el espacio aéreo alveolar de los pacientes con cuadros severos de COVID-19 (fuente extravascular). De esta forma se explicarían los muy elevados niveles de este biomarcador que han sido reportados.<sup>9</sup>

En la infección por SARS-CoV-2, se postula que la activación excesiva del sistema inmune innato causa una tormenta de citocinas que ocasiona daño en el sistema microvascular y activa el sistema de coagulación. De este modo, se ha descrito cómo

los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 presentan una respuesta inflamatoria excesiva, con linfopenia, niveles altos de ferritina, de Dímero D, y de los receptores de IL-2 (IL-2R), IL-6 y TNF- .<sup>9</sup>

Los modelos inmunológicos de infección por SARS-CoV-2 proponen 3 etapas fundamentales que explican la historia natural de la enfermedad por COVID-19.

En la primera etapa, la activación temprana del sistema inmunitario a través de la inducción de una potente respuesta de interferón es importante para controlar el virus. En la segunda etapa, una respuesta retardada de interferón puede conducir a un daño progresivo del tejido. Y en la tercera etapa se genera un estado hiperinflamatorio caracterizado por la excesiva activación del sistema inmunitario y de la coagulación, posiblemente seguida de una desregulación de los mecanismos de reparación de tejidos y fibrosis.<sup>9</sup>

Además diversos estudios han establecido asociaciones entre los niveles aumentados de reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación y COVID-19 grave, ya que se han observado diversas anormalidades del sistema de la coagulación, con un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, y niveles significativamente aumentados de fibrinógeno y dímero-D, lo que motivo a la hipótesis de que el estado protrombótico cumple un papel fisiopatogénico decisivo en la gravedad y la mortalidad de COVID-19.

10

- Dímero D

El dímero D (DD) es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Su vida media está entre 6 a 8 horas. Lo que se mide en un ensayo de Dímero D no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados por acción del FXIIIa y calcio iónico.

En una primera etapa la trombina, generada durante la activación del sistema de coagulación, convierte el fibrinógeno a fibrina no entrecruzada y activa al FXIII. En una segunda etapa, el FXIIIa entrecruza covalentemente los fragmentos D con otros fragmentos D de los monómeros de fibrina adyacentes (lo que origina la fibrina

entrecruzada); por último, la plasmina (formada en la superficie de la fibrina por activación del plasminógeno) degrada la fibrina en sitios específicos.

Debido a que el sistema hemostático está en equilibrio dinámico, el nivel plasmático de Dímero D no es cero en la población normal y aumenta con la edad. Es decir, existe un valor detectable de DD en sangre en la mayoría de los individuos normales.<sup>11</sup>

Diferentes estudios han encontrado niveles de Dímero D elevados de forma significativa en pacientes con COVID-19 grave, en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves y con los sujetos sanos. Los niveles de Dímero D se encontraron elevados en el 46% de todos los pacientes, en el 60% de los pacientes que presentaron enfermedad severa y en el 69% de los pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto: admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de ventilación mecánica o muerte.

En un meta análisis de 23 artículos publicado en junio 2020 por Bao y col, encontraron que el Dímero D estuvo aumentado en un 29% (534/1845 pacientes). En los casos severos el Dímero D estuvo elevado 2.74 veces, con respecto a los no severos (1.29 vs 0.47 mg/L).<sup>12</sup>

Una serie de pacientes hospitalizados por COVID-19 en China muestra que el 43% de los pacientes no graves y un 60% de los pacientes graves en intensivo tienen niveles elevados de DD. En otras series de casos los niveles elevados de DD (>1 ug/L al ingreso), se asocian a aumento de la mortalidad intrahospitalaria.<sup>13</sup>

Así mismo, es importante resaltar que los valores de dímero-D se incrementaron con la edad y en adultos mayores de 60 años básicamente sus valores superan los 500ng/ml y después de los 80 años menos del 5% tiene un valor de dímero-D negativo.

El dímero-D generalmente se encontró elevado en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2, con valores mayores de 1,5g/ml y se asoció a mayor riesgo de presentar fenómenos trombóticos con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 88,5%, un Valor predictivo positivo del 70,5% y un valor predictivo negativo del 94,7%. El dímero-D resalta como un marcador independiente de mal pronóstico, con mayor peso entre los anteriores, encontrándose valores >1g/ml en el 81% de los no sobrevivientes en una

cohorte de pacientes con una odds ratio de 18,42 con una  $p=0,0033$  para riesgo de mortalidad intrahospitalaria.<sup>14, 15.</sup>

Una comparación retrospectiva de los parámetros hematológicos entre los casos leves y los graves mostró que la IL-6 y el dímero- D estaban estrechamente relacionados con la aparición de COVID-19 grave en adultos, y su detección combinada tenía la mayor especificidad y sensibilidad para la predicción precoz de la gravedad de COVID-19. Actualmente no se encuentran estudios suficientes en población mexicana, para determinar si el dímero D es un biomarcador como factor de riesgo de mortalidad.<sup>16</sup>

## **Justificación**

Desde que comenzó la pandemia, se han reportado mayor fallecimientos en distintos grupos de edad de distintas razas, se han publicado varios artículos referentes a los factores relacionados a mal pronóstico en pacientes hospitalizados por neumonía secundario a Sars-Cov2, abarcando dentro de ellos biomarcadores que involucran la cascada de coagulación y encontrando en cadáveres post-mortem, estados de hipercogulabilidad que conllevaron a eventos protromboticos y con ello aumento en la tasa de letalidad.

En México existen muy pocos artículos y estudios enfocados en la medición del Dímero D como factor de mal pronóstico y aumento en la mortalidad derivado de este, es importante tomar en cuenta dicho biomarcador en pacientes positivos a Covid 19 que acuden a nuestra unidad, para así comparar el comportamiento entre las diferentes unidades médicas receptoras de este tipo de pacientes durante el inicio de la pandemia en México por lo que es trascendental documentar los elementos antes citados en nuestra unidad receptora para así mejorar nuestra actuar médico en favor de la población vulnerable que atendemos día a día.

La determinación de factores de riesgo es imperativa ya que muchos de ellos son susceptibles de modificación o de tener un elemento preventivo a la hora de tomar decisiones clínicas, es por eso que la respuesta a la pregunta de investigación abonaría a un mejor conocimiento de la enfermedad y de su manejo.

## **Hipótesis**

### Hipótesis nula ( $H_0$ )

- $H_0$ : Los niveles elevados de dímero D no es un factor de riesgo de letalidad en pacientes con COVID-19

### Hipótesis alterna ( $H_1$ )

- $H_1$ : Los niveles elevados de dímero D es un factor de riesgo (mayor a un OR de 2 o más) de letalidad en pacientes con COVID-19

## **Objetivos**

### Objetivo general

Determinar si los niveles de dímero D en los pacientes con COVID-19 es un factor de riesgo de letalidad en la población del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

### Objetivos específicos

Determinar un punto cohorte de Dímero D en los pacientes con Covid 19 en la población mexicana, para predictor de letalidad que acudieron al Hospital General Dr. Enrique Cabrera durante el periodo del 1de octubre del 2020 al 31de abril del 2021.

## **Metodología**



Tipo de investigación: Transversal retrospectivo, descriptivo y observacional.

Este es un estudio descriptivo, transversal, prospectivo, observacional.

- a) DESCRIPTIVO: Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados.
- b) TRANSVERSAL: Según el numero de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio.
- c) RETROSPECTIVO: Según proceso de tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.
- d) OBSERVACIONAL: Ya que la investigación solo va a describir el fenómeno estudiado.

Para la realización del presente estudio, se incluirán a pacientes mayores de 18 años con prueba RT-qPCR SARS-CoV-2 positiva internados en el Hospital Dr. Enrique Cabrera SEDESA, CDMX, durante el periodo de 01 de octubre del 2020 al 30 de abril del 2021.

**Muestreo:** Se utilizó un muestreo no probabilístico, de casos prevalentes.

### Calculo de tamaño de muestra

El tamaño de la muestra para un estudio descriptivo, con variable dicotómica para la población finita de 518 pacientes del Hospital General Dr. Enrique Cabrera con diagnóstico de COVID-19 calculada con un intervalo de confianza de 95%, y un margen de error de 5%.

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left( \frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

N = tamaño de la población • e = margen de error (porcentaje expresado con decimales) • z = puntuación z

La puntuación z es la cantidad de desviaciones estándar que una proporción determinada se aleja de la media. Para encontrar la puntuación z adecuada, consulta la tabla a continuación:

Nivel de confianza deseado	Puntuación Z
80%	1.28
85%	1.44
90%	1.65
95%	1.96
99%	2.58

Tamaño de la muestra = 221

### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años
- Expedientes de pacientes con prueba RT-qPCR SARS-CoV-2 positiva obtenida mediante el análisis hisopado nasofaríngeo y/o broncoaspirado durante el periodo de 01 de octubre al 30 de abril del 2020.
- Expedientes clínicos de género hombre o mujer

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y enfermedades terminales, así como diagnóstico de enfermedad renal crónica
- Expedientes de pacientes de traslado con más de 24hrs de estancia en otra unidad.

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes mayores de 18 años con expediente clínico incompleto
- Pacientes que solicitaron alta voluntaria dentro de las primeras 24 horas

## **Estrategia de reclutamiento**

Instrumento de reclutamiento

Se diseñó una hoja de recolección de datos con la información sociodemográfica y otras variables, tomadas del expediente clínico.

## **Método de recolección**

Los datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, de tratamiento y de resultados se obtuvieron con base en los registros médicos electrónicos mediante un formulario de recopilación de datos estandarizado.

La recolección y registro de datos se realizará de forma retrospectiva incluyendo distintas variables:

- Edad
- Sexo
- Defunciones por Sars-Cov2
- Pacientes con diagnósticos confirmado por Sars-Cov2
- Dímero D
- Pacientes intubados
- Pacientes portadores de DM2 y HAS

## **Variables de estudio**

- **Variable independiente:**

VI: Elevación del dímero D como factor de riesgo

Definición conceptual: El dímero D es el producto de la degradación de fibrina (componente principal del trombo) por la plasmina, (enzima fibrinolítica). El fibrinógeno se convierte en fibrina por acción enzimática de la trombina, la cual se une a los

fibrinopéptidos A y B, dando como resultado la dimerización de los dominios D. La fibrina es el producto final de la cascada de la coagulación. Posteriormente se produce la unión de la terminación C con el factor XIII y la red de fibrina insoluble. En la degradación de la fibrina interviene la plasmina, ésta proteoliza sus uniones y genera dímeros D y fragmento E.1 Por lo tanto, la presencia del dímero D indica la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico

Definición. operativa: La letalidad es una medida dinámica que considera la tasa (o sea que considera un período de tiempo) de pacientes con cierta enfermedad que fallecen, es decir, se mide la cantidad de muertos de entre los contagiados. Siendo en este estudio un factor de riesgo con un valor de dímero D mayor de 1000mg7dl.

Escala de medición: Cualitativa mediante estudio de laboratorio. (Elevado SI/NO)

- **Variable dependiente:**

VD: Tasa de letalidad por COVID 19

Definición conceptual: Cociente entre el número de fallecimientos a causa de una determinada enfermedad en un período de tiempo y el número de afectados por esa misma enfermedad en ese mismo período

Definición operativa. operativa: se obtendrá de los estudios de laboratorios de los expedientes de cada paciente hospitalizado en el servicio de urgencias con diagnóstico de Covid 19

Se obtiene de la división entre el número de pacientes fallecidos por COVID-19 y el total de pacientes con diagnóstico de COVID-19 multiplicado por 100

Escala de medición: Cuantitativa.

Variables universales y control:

- Edad
- Sexo
- Defunciones por Sars-Cov2

- Pacientes con diagnósticos confirmado por Sars-Cov2
- Dímero D
- Pacientes intubados
- Pacientes portadores de DM2 y HAS

#### Definición conceptual de las variables

VARIABLE/CONSTRUCTO (Índice- indicador/categoría- criterio)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CALIFICACIÓN
Defunciones por Sars-Cov2	Independiente	La desaparición definitiva de todo signo de vida en cualquier momento posterior al nacimiento de un nacido vivo.	tomando de los expedientes clínicos
Dímero D	Independiente cuantitativa	reporte de laboratorio con dímero d mayor de 1mg/dl	cuantificación por laboratorio
pacientes con diagnostico confirmado de Covid 19	Cuantitativa	persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnostico confirmado por la red nacional de	pacientes que cuenten con PCR positiva para sars-cov2

		laboratorios de salud pública reconocido por el Indre.	
Edad	Cualitativa	tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	mayores de 18 años
Sexo	Cualitativa	en su definición estricta es una variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	masculino y femenino
Pacientes intubados	Cuantitativa	La intubación orotraqueal es el procedimiento mediante el cual, a través de una laringoscopia indirecta, se coloca un tubo en la vía aérea para asegurar en el paciente la	Pacientes tanto masculinos como femeninos que requirieron manejo avanzado de la vía aérea

		posibilidad de ventilación asistida o a través de ventilación mecánica	
Pacientes portadores de DM2 y HAS	Cuantitativa	La diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad crónica caracterizada por aumento de la presión arterial.	Pacientes masculinos y femeninos con diagnóstico de Diabetes tipo 2 así como Hipertensión arterial sistémica

### **Diseño estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS 22 de Windows. Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, además de medidas de distribución de frecuencias.

Los datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, y de resultados se obtuvieron con base en los registros médicos electrónicos.

La recolección y registro de datos se realizó de forma retrospectiva incluyendo distintas variables:

- (1) Datos epidemiológicos; edad y sexo.
- (2) Cuantificación del Dímero D
- (3) Vivos / Defunción
- (4) Pacientes intubados
- (5) Pacientes portadores de DM2 y HAS

### **Análisis estadístico**

Se utilizó la prueba de t de Student para comparación de medias, para comparar porcentajes y variables cualitativas se utilizó la Chi cuadrada. Se determinó la razón de momios (RM) para calcular riesgos. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.



## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El presente protocolo de investigación no desobedece la declaración de Helsinki de la asociación Médica mundial. El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, toda la información se manejó de forma confidencial y con fines de investigación. Se integra la carta de consentimiento informado del protocolo de investigación

El estudio estuvo bajo la consideración del Reglamento de la Ley General de Salud, que hace referencia a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, así como también bajo los criterios de la Norma Oficial de Investigación Científica (NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012) que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

### **Declaración de Helsinki**

La Declaración fue originalmente adoptada en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, y ha sido sometida a cinco revisiones y dos clarificaciones, creciendo considerablemente de 11 a 37 párrafos. La Asociación Médica Mundial (AMM) promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Se agregan los párrafos más relevantes sobre los cuales se fundamenta el actual protocolo de investigación:

Párrafo 6: El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

Párrafo 7: La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Párrafo 10: Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Párrafo 22: El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación. El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración.

Párrafo 25: La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria.

### **Ley General de Salud**

Con fundamento en lo dispuesto por los Artículos 13 Inciso A, Fracción I, 14 y 96 de la Ley General de Salud, 5o. Inciso A y 113 al 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y Artículo 22 Fracción V del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Se integra la carta de consentimiento informado del protocolo de investigación.

**NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012**, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

GERMAN ENRIQUE FAJARDO DOLCI, Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4º. De la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 3º. Fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones III y XI, 41, 43, 47 fracciones III y IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2º. fracción VII, 3º. fracciones I, II y IX, 13 apartado A fracciones I, II y IX, 45, 48, 78, 79, 81, 96, 98, 99, 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 3º., 4º., 5º., 22, 62, 78, 108, 115, 116 y 119 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de

Investigación para la Salud; 2. apartado A fracción I, 8º. fracción V y 9º. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

**Conflicto de intereses**

No existe conflicto de intereses, los investigadores no reciben ningún apoyo o financiación de universidad, instituto, persona física o empresa privada relacionada con el estudio.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a los hallazgos encontrados en este estudio, se evidencio que aquella población portadora de comorbilidades, por ejemplo, Diabetes tipo 2 así como Hipertensión arterial sistémica, no hubo significancia estadística para factor de letalidad, que aquellos que no contaban con ninguna comorbilidad, siendo un 56.3% de dicha población. De igual forma se evidencio que predomino el sexo masculino en comparación con el resto de la población tuvo mayor factor de riesgo para contagio por SARS Cov-2, ya que es una población vulnerable.

Con base con bibliografía internacional se reporta que los valores de dímero-D (OR 4,89; IC 95%: 1,26-18,93) y PCR a las 48 h se asociaron con el riesgo de fallecer o precisar ingreso en la UCI (OR 5,36; IC 95%: 1,19-24,09), siendo un valor más amplio de acuerdo a los resultados obtenidos.<sup>16</sup>

Siendo el ratio de mortalidad en aquellos pacientes con un dímero D mayor de 1000mg/dl 35.5%, siendo menor que en la bibliografía consultada ya que su mortalidad fue 20,2% (IC95%: 14- 26%), comparando un odds ratio de mortalidad en aquellos pacientes con un dímero D menor de 1000 mg/dl 28.3%.

Los datos respecto a la mortalidad se han ido incrementado según ha ido avanzando la epidemia, siendo una mortalidad del 100% en pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea.<sup>16</sup>

Dentro del estudio realizado, se encontraron ciertas limitaciones, ya que más de 200 pacientes no cumplieron con el expediente completo, ya que no siempre hubo los reactivos para reporte de dímero D, además de que algunos pacientes eran portadores de enfermedades terminales, además de algunos solicitaron su alta voluntaria por lo que se descartaron dichos pacientes para los resultados del estudio.

## CONCLUSIONES

Con base a la pregunta de investigación y a la hipótesis formulada, se concluyó que este estudio, que en aquellos pacientes el dímero D mayor de 1000mg/dl fue estadísticamente significativo siendo una ( $p=0.000$ ) con un riesgo de 2.4359 veces, con un intervalo de confianza del 95%(1.5141 a 3.918) , siendo un factor de riesgo de letalidad para aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, lo cual se llevó a cabo a través de cálculo de razón de momios, siendo el principal que fueran positivos para SARS Cov-2.

Además, se encontró en este estudio una tasa de letalidad de 100% en aquellos pacientes positivos a Covid 19 que estuvieron intubados, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.000$ ), con un intervalo de confianza del 95%(1.43 +/-0.496) para los fallecidos, en comparación de aquellos que no estuvieron intubados.

De igual forma se concluyó que la edad estimada para mayor riesgo de mortalidad fue de 55 años, siendo estadísticamente significativo, en comparación con los menores de 55 años.

Por cual se concluyó que de acuerdo a este estudio se corrobora la hipótesis planteada en este trabajo, ya que, en la población estudiada del Hospital General Dr. Enrique Cabrera, fue el dímero D, un factor de riesgo de letalidad, solo en aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

## Bibliografía

1. José David Sáenz-López<sup>1</sup> , María Camila Sierra Rodríguez<sup>1</sup> and Juan José García Salcedo. (Mayo 2020 ). Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19. *Journal* , 16, 1-3.
2. Jiménez-Soto R, Montiel-Romero S, Neme-Yunes Y, Demichelis-Gómez MR, Inclán-Alarcón SI. Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19. *HematolMéx.* 2020; 21 (4): 210-224.
3. Giwa, A L et al. "Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): an overview for emergency clinicians." *Pediatric emergency medicine practice.* May. 2020vol. 17,5 1-24. 2
4. Palacio-Mejía LS, Wheatley-Fernández JL, Ordóñez-Hernández I, López-Ridaura R, López Gatell-Ramírez H, Hernández-Ávila M, Hernández-Ávila JE, Grupo interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad. Estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la pandemia del Covid-19 en México. *Salud Publica Mex.* 2021;63:211-224
5. INEGI (2021) Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020 Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/#Microdatos> . consultado : Julio del 2020
6. O.A. Sáenz Morales, A.M. Rubio, N. Yomayusa et al., Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento, *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* Octubre del 2020; 12:1-11.
7. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun; 20(6):656-657.
8. Patricia, Bitar, Cristián, Deza, Jorge, Dreyse Matías, Florenzano, Cristián Ibarra, Jorquera, Jorquera, Joel Melo, Henry Olivieri, María Teresa Parada, Juan Carlos Rodríguez, Álvaro Undurraga. Clinical Presentation of COVID-19. *Journal-Elsevier,* noviembre del 2020; 32: 20-29.
9. Ceresetto , Martinuzzo , Bottaro , Ramos , Echenagucia , Saavedra , Gálvez , Garzón , Díaz , Sua LF. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología.* Abril del 2018; 22: 55-65.
10. Maatman, Thomas K et al. "Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019." *Critical care medicine.* Abril del 2020; 48:783-790.
11. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020.

12. Du, Rong-Hui et al. "Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study." *The European respiratory journal*. Mayo del 2020; 55:205-250
13. Cao W, Shi L, Chen L, et al. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei. February 25, 2020.
14. Natalia F. Pascual Gómez<sup>1</sup> Iván Monge Lobo<sup>1</sup> Inmaculada Granero Cremades<sup>1</sup> AngelsFiguerola Tejerina<sup>2</sup> Fernando Ramasco Rueda<sup>3</sup> Andrés von Wernitz Teleki<sup>4</sup> Francisco Manuel Arrabal Campos<sup>5</sup> M. Ángeles Sanz de Benito<sup>1</sup>. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Revista española*. Julio del 2020; 33, 267-273.
15. G. Moreno\*, R. Carbonell, M. Bodí y A. Rodríguez. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva*. Julio del 2020 45, 42-55.
16. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(2):214- 23.

## Índice de tablas

Tabla 1.-Características Demográficas de pacientes

Características	
Edad n +/- DE	57.19 +/- 14.34
Sexo	
Masculino n (%)	193(60.7)
Femenino n (%)	139 (39.3)
Comorbilidades	
Con n (%)	56.3
Sin n (%)	43.7

Tabla 2. Comparación de edad entre fallecidos y vivo que requirieron manejo avanzado de la vía aérea con diagnóstico de COVID 19 del Hospital Dr. Enrique Cabrera de 1 de octubre al 31 de abril 2021

Variable	Fallecidos n= 203	Vivos n= 115	P*
intubados	1.43 +/-0.496	1.93 +/-0.257	0.000

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes fallecidos en pacientes con edad mayor de 55 años con diagnóstico de COVID 19 del Hospital Dr. Enrique Cabrera de 1 de octubre al 31 de abril 2021

Variable	Fallecidos n= 203	Vivos n= 115	P*
Edad mayor de 55 años	1.33 +/-0.471	1.57 +/-0.498	0.002
Comorbilidades			0.738
Si	1.43 +/-0.497		
No		1.44 +/-0.499	



Tabla 4. Determinación de razón de momios de e índice de confianza en pacientes con dímero D mayor de 1000mg/dl con diagnóstico de COVID 19 del Hospital Dr. Enrique Cabrera de 1 de octubre al 31 de abril 2021

Riesgo	Razón de momios	IC95%	p*
Dimero D	2.4359	1.51 a 3.91	0.000
Sexo	0.024	0.56 a 0.428	0.668

Condición	Evento			Total
		➤ 1000mg/dl	< 1000mg/dl	
muertos	114	90	204	
Vivos	39	75	114	
Total	153	165	318	

		Intervalo de confianza del 95 %
Incidencia muertos	0.5588	0.4902 a 0.6252
Incidencia vivos	0.3421	0.2614 a 0.4331

El riesgo relativo (RR) o razón de incidencia es una medida que indica la magnitud o fuerza de la asociación entre un determinante o exposición y el problema de salud.

		Intervalo de confianza (95%)
Riesgo relativo (RR)	1.6335	de 1.2318 a 2.1662
Odds ratio (OR)	2.4359	de 1.5141 a 3.918



SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN GENERAL DE PRESTACIONES DE

SERVICIOS MEDICOS Y URGENCIAS

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	“Elevación Del Dímero D Como Factor De Riesgo De Letalidad En Pacientes Con Covid 19 Del Hospital General Dr. Enrique Cabrera, Del Periodo De 1 Octubre Del 2020 A Abril Del 2021”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México de octubre del 2020 a abril del 2022
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar si los niveles de dímero D en los pacientes con COVID-19 es un factor de riesgo de letalidad en la población del Hospital General Dr. Enrique Cabrera
Procedimientos:	Por Ser Un Estudio De Tipo Retrospectivo, No Lleva Consentimiento Informado
Posibles riesgos y molestias:	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

Mejorar la atención de los pacientes con diagnóstico de COVID-19

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Vanessa Rodríguez Reyes Médico Residente de Urgencias del Hospital General Dr. Enrique Cabrera SEDESA CDMX

Colaboradores: Pilar Rangel Mejía Médico adscrito al Hospital General Dr. Enrique Cabrera SEDESA CDMX  
Francisco Hernández Pérez Médico Adscrito a Centro Médico Nacional Siglo XXI

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Investigación Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez con dirección en Avenida Tláhuac No. 4866 Esquina Zacatlán, Colonia San Lorenzo Tezonco, Alcaldía Iztapalapa. CP 09790, Ciudad de México, Teléfono 5558500000 ext. 1066.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

**Vanessa Rodríguez Reyes**

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

